Die Bedeutung von Wiederimpfungen gegen Pocken für den Fortbestand der Immunität beim Menschen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger Kluge
aus Nauen

1963

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Schmidt
Referent: Prof. Dr. med. Georg Henneberg
Correferent: Prof. Dr. med. Bernhard Schmidt

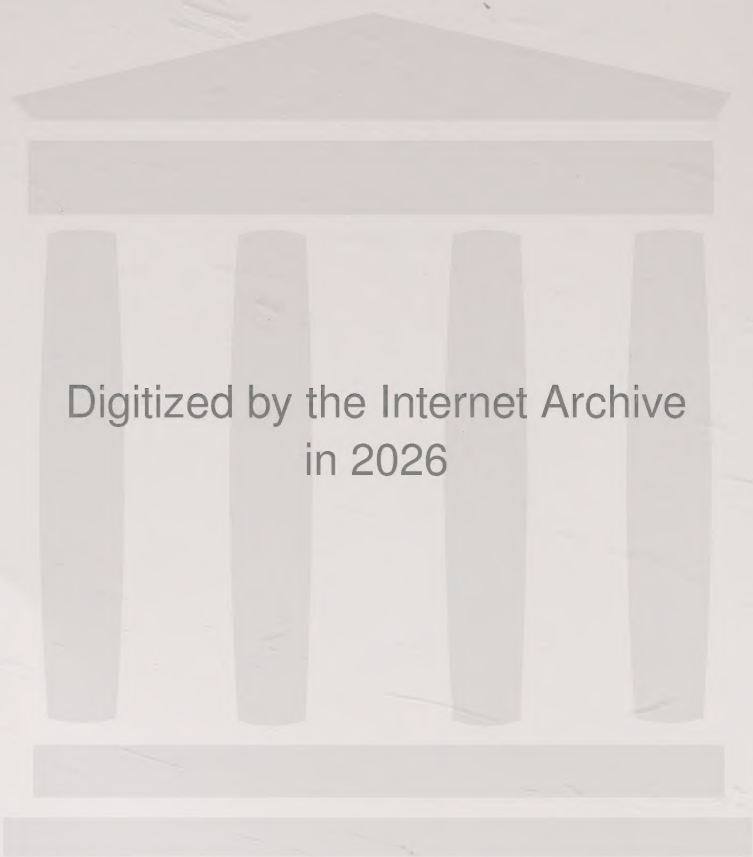
Herrn Prof. Dr. med. Georg Henneberg, Leiter des Robert Koch-Institutes, bin ich für die Überlassung des Themas und die geduldige Hilfe bei der Ausführung und Abfassung dieser Arbeit zu tiefstem Dank verpflichtet.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 31. Januar 1963

Meinen Eltern


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548012_0041

DISPOSITION

I. Einleitung 147

Dauer der Immunität nach Impfungen
Immunität nach Variola und Vaccination
Bedeutung von Antikörpertitern und lokalen Hautreaktionen nach Impfungen

II. Material und Methoden 150

Antigengewinnung für den Haemagglutinationstest nach Hirst
Methode der Impfung von Menschen und Kaninchen

III. Versuche und Ergebnisse 150

Hautreaktion und Verhalten der Antikörpertiter nach Revaccination von 22 Versuchspersonen

IV. Diskussion 160

Auswertung der Versuche im Hinblick auf die Immunität

V. Zusammenfassung 164

Nicht einzeln im Buchhandel! Überreicht vom Verfasser

Sonderdruck aus dem

Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene,

1 Orig. **187.** S. **147–167** (1962)

Gustav Fischer Verlag · Stuttgart

Aus dem Robert Koch-Institut

Leiter: Professor Dr. med. Georg Henneberg

Die Bedeutung von Wiederimpfungen gegen Pocken für den Fortbestand der Immunität beim Menschen

Rüdiger Kluge

Eingegangen am 8. Juni 1962

Wiederimpfungen erwachsener Personen gegen Pocken wurden in den letzten Jahren aus verschiedenen Gründen in steigender Zahl durchgeführt. Über das Wesen dieser Antigendarreichung besteht ebenso wie über die Auswertung und Auslegung der daran anschließenden Reaktionen einige Unklarheit.

Durch die zweite Impfung, nach der meist keine neue Narbenbildung eintritt, wird die Immunität nicht bei allen Geimpften so verlängert, wie man ursprünglich glaubte. Gins (1) stellte fest, daß 40% der Menschen, die über 35 Jahre alt sind und die letztmalig mit 12 Jahren revakziniert wurden, über einen verminderten Schutz verfügen. Nach weiteren 10 Jahren war bei 66% keine nachweisbare Immunität vorhanden.

Die Variola hinterläßt dagegen einen besseren Schutz, dessen Stärke und Dauer allerdings von der Intensität der durchgemachten Erkrankung abhängt (2). Diese Erkenntnis machte man sich als diagnostisches Mittel zur Unterscheidung von Variola und Vakzine-Krankheit zunutze. Der Titer der hämagglutinationshemmenden Antikörper ist nach Variola-Infektion in der Regel beträchtlich höher als nach einer Vakzination (3). Collier (4) beschrieb, daß Variola-Patienten vom 2.–70. Tag nach Erkrankung einen Mittelwert der Antikörper von 1:2599 hatten, dagegen wiesen Revakzinierte vom 30.–70. Tag nach der Impfung nur mittlere Werte von 1:100 bis 1:150 auf.

Die hämagglutinationshemmenden Antikörper zeigen eine Auseinandersetzung des Körpers mit den Variola-Vakzine-Viren an. Sie sind ein Teil eines komplexen spezifischen Antikörperbestandes, zu dem im wesentlichen noch neutralisierende und komplementbindende Antikörper gehören. Als Antikörper werden sie als Faktoren der Immunität gewertet, wenn auch die komplementbindenden und neutralisierenden nur in niedrigen Konzentrationen vorkommen und sich schon bald nach der Infektion dem Nachweis entziehen (5). Dagegen treten die hämagglutinationshemmenden Antikörper mit hohen Titern auf und sind am längsten nachweisbar.

Herrlich u. a. (6) fanden bei Tieren dann Immunität, wenn sie Antihämagglutinine ermitteln konnten. In Mäuseversuchen verhielten sich die Tiere, die keine oder niedrige Titer hatten, wie ungeimpfte Kontrollen, d. h. sie reagierten mit einer starken Hautreaktion (7). Neugeborene Kinder haben, wenn sie von Müttern stammen, die an Pocken erkrankt oder gegen Pocken geimpft waren, nach der Geburt diaplacentar mitgegebene hämagglutinationshemmende Antikörper im Blut, die nach 3–6 Monaten verschwinden. Während dieser Zeit des Vorhandenseins mütterlicher Antikörper im Serum der Säuglinge gelang es nicht, diese Kinder mit Erfolg zu impfen (8, 9). Die genannten Autoren sehen also einen direkten Zusammenhang zwischen dieser Art der humoralen Antikörper und der Immunität. Collier (10) bezweifelt dagegen den Wert der Antihämagglutinine.

Auf Grund vieler Untersuchungen wurde ersichtlich, daß die Immunität bei den einzelnen Individuen früher oder später nachläßt und daß die Antihämagglutinine in verschiedener Konzentration und verschieden lange nach Impfungen im Serum nachgewiesen werden konnten. Manche Menschen behalten hohe Titer über eine lange Zeit, andere entwickeln nur eine geringe Antikörpermenge. Die Antikörpertiter können schon nach ein oder zwei Jahren stark abgesunken oder nicht mehr nachweisbar sein.

Auf Grund der Ausrottung der Pocken in den meisten Ländern ist dort kein Kontakt mehr mit dem Wildvirus möglich; damit fällt eine Auffrischung der Immunität im Sinne einer Stimulation durch häufige Antigenreize weg. Die letzte Berührung der Menschen mit Pockenviren findet also z. B. in Deutschland im 12. Lebensjahr statt, so daß man das langsame Absinken der Antikörper und der Immunität im Verlauf der folgenden Lebensjahre erklären kann.

In diesem Zusammenhang hat also die Frage Bedeutung, ob für die weitere Antikörperbildung oder für die Aufrechterhaltung des Antikörperbestandes dauernd oder in gewissen Zeitabständen ein Antigenreiz vorhanden sein muß, oder ob Zellen des RES, die für die Bildung der Immunität verantwortlich sind, z. B. Plasmazellen, die Fähigkeit besitzen, auch ohne neuen Kontakt mit Vakzinevirus oder deren Antigenen Antikörper zu bilden (11). Wäre letzteres der Fall, könnte eine langdauernde, vielleicht lebenslängliche Immunität angenommen werden.

Immunität wurde aber auch dann gefunden, wenn im Serum keine Antikörper gefunden werden konnten (12). Danach kann vermutet werden, daß außer serogenen Antistoffen noch andere, histogene vorhanden sind (13). Bürger (14) nimmt an, daß als Ort dieser histogenen Immunität die Haut als Organ in Frage kommt, und zwar nicht in dem Sinne, daß hier eine Anreicherung von Antikörpern stattfindet, sondern daß die Zellen durch vorherige Impfungen geübt seien, im Bedarfsfalle schnell und ausreichend Antikörper

zu bilden. Auch diese Fähigkeit geht im Laufe der Jahre zurück. In diesem Zusammenhang sei auf die Geschehnisse bei den Pockenausbrüchen z. B. in Hamburg 1926, Heidelberg 1958, Ost-Berlin 1959, 1960 und 1961 in Ansbach und im Rheinland hingewiesen, dabei erkrankten vor allem geimpfte Personen. Den Verlauf der Hautreaktion nach der Impfung hat man als Indikator der im Augenblick der Impfung in dem Organismus herrschenden Immunität anzusehen. Eine „primäre Hautreaktion" läßt darauf schließen, daß sich das Virus vermehren konnte, so daß nachfolgend eine Auseinandersetzung zwischen Körper und Virus stattfand, was zur erneuten Immunisierung und zur Bildung neuer Abwehrstoffe führte. Dabei kommt es zur Virämie, ein Vorgang, der bei einer negativen Hautreaktion und keiner Vermehrung von Viren nicht angenommen werden kann.

Bei Kaninchen soll, wenn keine Immunität vorliegt und wenn sich allmählich eine primäre Hautreaktion ausbildet, das Vakzinevirus schon einige Stunden nach der intrakutanen Impfung im Blut erscheinen. Die Virämie dauert etwa fünf Tage. Nach 10 Tagen konnten besonders im leukozytären Anteil des Blutes Elementarkörperchen nachgewiesen werden (15).

Die Weltgesundheitsbehörden haben auf Grund der Tatsache, daß eine dauernde belastungsfähige Immunität bei Geimpften nicht angenommen werden kann, den internationalen Impfpaß für Wiederimpfungen eingeführt. Alle Personen, die in pockengefährdete Gebiete reisen, oder aus pockenverseuchten Gebieten kommen, müssen sich einer Revakzination unterziehen bzw. die letzte Impfung darf nicht länger als drei Jahre zurückliegen. Personen, die an Pocken erkrankt waren, sind von der Wiederimpfung nicht betroffen.

Bei der Nachschau, die im internationalen Impfpaß nicht mehr verlangt wird, kann nach einer mit Erfolg einhergehenden Wiederimpfung eine „Knötchenreaktion" = „Immunitätsreaktion" bestehen, oder es bilden sich verschieden starke Grade der lokalen Reaktion bis zur sicheren „Primärreaktion" aus.

Für den Wert und die Voraussage der Wirkungsdauer der Wiederimpfung ist es nun von Bedeutung, ob eine Immunitätsreaktion nach der Impfung nur ein Zeichen für einen Immunitätszustand ist, der die Ansiedlung und Vermehrung der Impfviren verhindert und damit einen erneuten Immunisierungsvorgang unterbindet, oder ob auch bei einer solchen wenig auffälligen Hautreaktion eine Viruseinschwemmung in den Körper stattfindet, die zur Stimulation der Immunität führt und ausreicht. Im erstgenannten Fall würde sich die Wiederimpfung nur wie eine Belastungsprobe (Henneberg) und nicht wie eine echte Impfung auswirken, so daß keine Erneuerung und Verstärkung der Abwehr resultierte! In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß dabei auch die Menge des eingeimpften Antigens von Bedeutung sein kann. Bei der normalen Skarifikation sind das etwa 1000 infektiöse Einheiten (16), davon sollen nur etwa 200 aktiv werden können. In den anschließend beschriebenen Versuchen soll u. a. gezeigt werden, daß Virulenz und Menge der in den Körper des Impflings gelangenden Virusteilchen ausschlaggebend sein können für den Verlauf der Impfreaktion und damit der Verbesserung der Immunität.

An Hand von Wiederimpfungen bei 22 erwachsenen Personen unter gleichzeitiger Kontrolle der hämagglutinationshemmenden Antikörper vor und nach der Impfung und unter Beachtung des Verlaufes der Hautreaktion

sollte versucht werden, zu einer Klärung dieser Verhältnisse beizutragen. Außerdem wurden, um die Versuche in verschiedener Richtung ausdehnen zu können, 23 Kaninchen in verschiedenen Zeitabständen geimpft und die Hämagglutinationshemmtiter mit Lokalreaktionen geprüft.

Material und Methoden

Zur Prüfung der hämagglutinationshemmenden Antikörper wurde der von Salk modifizierte Hirst-Test angewandt (17). Als Antigen dienten dabei Extrakte aus infizierten Chorioallantoismembranen des Hühnerembryos. Trotz vielfältiger Variationen der Kultur war die Antigenausbeute unbefriedigend. Zunächst wurden 11 Tage bebrütete Hühnereier des weißen Leghorns mit verschiedenen Verdünnungen (10^{-4} bis 10^{-6}) der Berliner Vakzine-Stammlymphe beimpft. Bei der Ernte nach drei Tagen weiterer Bebrütung war unter dem Lupenmikroskop eine generalisierte Aussaat sichtbar. Von diesen Membranen waren aber 80% als Antigen unbrauchbar, 10% hatten niedrige Hämagglutinationstiter, nur die restlichen 10% erwiesen sich als genügend hämagglutininhaltig, um damit die Versuche ansetzen zu können. Von der Ernte wurden mehr als sechs Passagen angestellt, ohne daß die Ergebnisse gebessert werden konnten. Es wurde versucht, die Ausbeute durch eine stärkere Einsaat (10^{-3}) zu steigern, deshalb wurden 13 Tage bebrütete Eier beimpft. Die weitere Bebrütung wurde zwischen zwei und vier Tagen variiert. Hierbei traten auf einigen Membranen große Einzelherde auf, die durchweg stärkere Hämagglutininkonzentrationen besaßen als der Durchschnitt derer, die generalisierte Aussaat zeigten. Vier Tage nach der Infektion waren die Embryonen größtenteils abgestorben.

Die gewaschenen und ausgeschnittenen Membranen wurden nach der Prüfung der Sterilität bei — 20° C aufbewahrt. Da die Erythrozyten nicht bei allen Hühnern (weiße Leghorn) für den Hämagglutinationstest geeignet waren, wurden in langwierigen Versuchen 15 Tiere ausgewählt, die abwechselnd als Blutspender dienten. Über diese Schwierigkeiten berichtet auch Bingel (18, 22) der aus diesem Grunde Blutdepots anlegte.

Die Kaninchen wurden auf der rasierten Rückenhaut intrakutan mit zwei Quaddeln, jeweils zu 0,1 ml einer Berliner-Stammlymphe in einer Verdünnung von 10^{-4} mit physiologischer NaCl-Lösung, immunisiert. Es handelte sich um Albino- und andere Kaninchen. Auf die Blutgruppenzugehörigkeit der Tiere wurde bei diesen Experimenten nicht geachtet.

Das zu untersuchende Blut wurde aus der Ohrvene entnommen, abzentrifugiert, das Serum steril in Ampullen abgefüllt und bei + 4° C im Kühlschrank aufbewahrt.

Die Menschen wurden am Oberarm auf die übliche Art skarifiziert und mit der üblichen Lymphe (Impfstamm Bern) geimpft. Blut wurde aus der Cubitalvene entnommen und wie oben beschrieben behandelt.

Versuche und Ergebnisse

Wiederholungsimpfung bei Menschen

Bei den 22 Personen handelt es sich um Angehörige verschiedener Altersstufen, vom 15. bis zum 55. Lebensjahre und verschiedener Blutgruppen.

Alle hatten den gesetzlichen Impfvorschriften mit Impfung und Wiederholungsimpfung genügt, darüber hinaus haben einzelne mehrere Vakzinationen beim Militärdienst, vor Auslandsreisen und bei sonstigen Gelegenheiten erhalten. Tabelle 1 soll darüber einen Überblick geben und gleichzeitig die Höhe der hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter demonstrieren.

Aus der Tabelle 1 ist zu ersehen, daß sechs Personen (Nr. 15, 17, 19, 20, 21, 22), die älter als 35 Jahre sind, bereits vier Impfungen erhalten hatten. Darunter fällt Impfling Nr. 15 besonders auf, der angeben konnte, daß er sowohl bei der Revakzination mit 12 Jahren eine sehr starke Hautreaktion bekam als auch 1957 nach der vierten Impfung. Das könnte ein Zeichen dafür sein, daß diese Person den Impfschutz schnell verliert. Die übrigen gaben an, daß sie nach der letzten Impfung Immunitätsreaktionen hatten.

Tabelle 1

Impfanamnese und Antikörpertiter vor der erneuten Revakzination bei 22 Versuchspersonen (dem Alter nach aufgeführt)

Lfd. Nr.	Alter in Jahren	2 gesetzl. Impfungen	Weitere Impfungen	Letzte Impfungen	Hämagglutinationshemmtiter
1	15	+	—	—	1:8
2	20	+	—	—	1:4
3	21	+	—	—	1:4
4	22	+	—	—	1:4
5	23	+	—	—	1:8
6	23	+	—	—	1:4
7	23	+	—	1958 (IR)	1:4
8	24	+	—	—	1:8
9	24	+	—	—	1:4
10	28	+	—	—	$<$1:4
11	28	+	—	—	1:4
12	29	+	—	1959 (IR)	1:8
13	30	+	—	—	$<$1:4
14	34	+	—	1958 (PR)	1:32
15	35	+	Militär	1957 (PR)	1:4
16	35	+	—	1942	1:16
17	37	+	Militär	1959 (IR)	1:4
18	40	+	—	—	1:4
19	44	+	Militär	1958 (IR)	1:4
20	46	+	Militär	1957 (IR)	1:8
21	50	+	+	1959 (IR)	1:8
22	55	+	1958	1959 (IR)	1:4

Zeichenerklärung:
IR = Immunitätsreaktion (Knötchenreaktion),
PR = Pustelreaktion.

Weitere vier Personen waren dreimal geimpft worden (7, 12, 14, 16), Impfling Nr. 14 bekam 1958 eine Pustelreaktion, die anderen Impfanamnesen wiesen keine Besonderheiten auf. Die Antihämagglutinationstiter lagen zwischen weniger als 1:4 und 1:32. Bei Nr. 10 und 13 (Normalgeimpfte, 28 bzw. 30 Jahre alt) waren keine Antikörper ($<$ 1:4) nachzuweisen, 12mal

wurde der Titer 1:4, 6mal 1:8 erreicht. Nr. 14 hatte einen Titer von 1:32, diese Person war vor zwei Jahren erfolgreich (Pustelreaktion) geimpft worden. Nr. 16 hatte einen Titer von 1:16 (35 Jahre alt, letzte Impfung 1942). Man findet also bei Personen, die innerhalb der letzten drei oder vier Jahre geimpft wurden, bis auf Nr. 14 keine höheren Titer als bei denen, deren Revakzination meist wesentlich länger zurückliegt.

Tabelle 2

Verlauf der Impfreaktion und Verhalten der HAH-Antikörper nach der Revakzination

Lfd. Nr.	Alter in Jahren	Anzahl d. Impfungen	Jahre seit d. letzten Impfung	HAH-Titer vorher	Hautreaktion	HAH-Titer nach 14 Tagen	HAH-Titer nach 20 Tagen
1	15	2	3	1:8	IR	1:8	—
2	20	2	8	1:4	IR	1:16	1:16
3	21	2	9	1:4	IR	1:4	1:4
4	22	2	10	1:4	PR	1:64	1:64
5	23	2	11	1:8	IR	1:16	1:8
6	23	2	11	1:4	IR	1:8	1:8
7	23	3	2	1:4	IR	1:8	1:16
8	24	2	12	1:8	IR	1:1024	1:1024
9	24	2	12	1:4	PR	1:8	1:64
10	28	2	16	< 1:4	IR	< 1:4	1:4
11	28	2	16	1:4	IR	1:8	1:8
12	29	3	1	1:8	IR	1:8	1:8
13	30	2	18	< 1:4	PR	1:8	1:8
14	34	3	2	1:32	IR	1:8	1:16
15	35	4	3	1:4	IR	1:8	1:8
16	35	3	12	1:16	PR	1:128	1:64
17	37	4	1	1:4	IR	1:4	1:8
18	40	2	28	1:4	PR	1:32	1:32
19	44	4	2	1:4	PR	1:64	1:128
20	46	4	3	1:8	PR	1:128	1:256
21	50	4	2	1:8	IR	1:8	1:8
22	55	4	1	1:4	IR	1:8	1:16

Zeichenerklärung:
HAH-Titer = Hämagglutinationshemmtiter,
IR = Immunitätsreaktion (Knötchenreaktion),
PR = Pustelreaktion.

An Hand der serologischen Ergebnisse und der Vorgeschichte kann keine Voraussage darüber gemacht werden, bei wem die Impfung mit einer Pustel-Reaktion angehen und bei wem nur eine Immunitätsreaktion („Knötchen-Reaktion") auftreten würde. Auf Grund der geringen Antikörpertiter konnte erwartet werden, daß die Belastung durch eine Wiederimpfung von allen mit einer Pustelreaktion beantwortet würde.

Nach der Impfung im Oktober 1960 bei den 22 Personen wurde vom 5.–10. Tag die Cutanreaktion abgelesen. 14 Tage und 20–24 Tage danach wurde Blut entnommen, um die Antihämagglutinationshemmtiter zu kontrollieren. In Tabelle 2 sind die Hämagglutinationshemmtiter vor und nach der Wiederimpfung und die Grade der Hautreaktion zusammengestellt.

Von den 22 bekamen 7 Personen primäre Hautreaktionen, bei 15 Personen traten Immunitätsreaktionen auf. Bei den Geimpften, mit Ausnahme von 1, 3, 12 und 21 stiegen die Antikörpertiter deutlich, wenn auch z. T. verzögert an. Aus den Untersuchungen der Antikörper vor der Wiederholungsimpfung 1960 war dieses so unterschiedliche Verhalten nicht vorauszusagen. Pustelreaktionen traten bei Personen auf, bei denen 10, 12, 12, 18, 18, aber sogar auch nur 2, 3 Jahre seit der letzten Impfung vergangen waren (Tab. 3). Immunitätsreaktionen traten bei Personen auf, bei denen die letzte Impfung bereits 11, 11, 12, 16, 16, 9 und 8 Jahre zurücklag.

Aus der Tabelle 4 ist zu ersehen, daß im allgemeinen die Pustelreaktionen bei Personen auftraten, die seit 10 Jahren und mehr nicht geimpft worden waren und daß die Antikörpertiter, nach Stufen des Titeranstieges beurteilt, bei den Pustelreaktionen meist höher lagen (1 × 5, 3 × 4, 2 × 3, 1 × 2 Stufen, durchschnittlich 3,5 Stufen) als bei den Immunitätsreaktionen (1 × 6, 3 × 2, 6 × 1, 4 × 0, 1 ×— 2 Stufen, durchschnittlich 1,2 Stufen).

Tabelle 3

Jahre seit der letzten Impfung und Verlauf der Hautreaktion nach der Impfung 1960

Nr.	Jahre seit der letzten Impfung	Hautreaktion nach der Impfung 1960
1	3	IR
2	8	IR
3	9	IR
4	10	PR
5	11	IR
6	11	IR
7	2	IR
8	12	IR
9	12	PR
10	16	IR
11	16	IR
12	1	IR
13	18	PR
14	2	IR
15	3	IR
16	12	PR
17	1	IR
18	28	PR
19	2	PR
20	3	PR
21	1	IR
22	1	IR

Zeichenerklärung:
IR = Immunitätsreaktion (Knötchenreaktion),
PR = Pustelreaktion.

Die Impfreaktionen und Antikörpertiter verhielten sich (Tab. 2) wie erwartet bei den Personen (1, 7, 12, 15, 17, 21, 22), die vor ein bis drei Jahren geimpft worden waren, d. h. selbst bei Titern von 1:4 bis 1:8 traten als

Zeichen des vorhandenen Schutzes Immunitätsreaktionen auf. Auffallend ist der Geimpfte Nr. 14, bei dem es nach der Impfung (Immunitätsreaktion) unerklärlicherweise zu einem Abfall des Antikörpertiters kam. Die Vorstellung, daß das Vakzineantigen die Antikörper (1:32) neutralisierte, wäre nur möglich, wenn es zu einer Virusvermehrung gekommen wäre, ohne daß dies sich an der örtlichen Reaktion gezeigt hätte.

Besondere Bedeutung muß den Fällen 19 und 20 beigemessen werden, die trotz wiederholter Vakzinationen nach der Impfung 1960 eine Pustelreaktion bekamen, obwohl die letzten Vakzinationen erst vor zwei bzw. drei Jahren stattfanden, die allerdings keine bemerkenswerten Cutanreaktionen zur Folge gehabt haben sollen. Ein Erfolg dieser vorletzten Impfungen war nicht festzustellen. Die serologischen Befunde vorher waren unauffällig. Bei diesen Fällen muß angenommen werden, daß die Immunität, nicht charakterisiert durch die Titer, inzwischen so abgesunken war, daß eine Vakzinationsreaktion wieder auftreten konnte, weil das Virus nicht an der Vermehrung gehemmt wurde. Es ist offensichtlich, daß große individuelle Unterschiede bezüglich der Dauer und Belastbarkeit der Immunität bestehen, was sich als recht bedeutsam erweisen kann. Bei den Impfungen vor einigen Jahren hemmte die danach bestehende Immunität die Vermehrung des Vakzinevirus, die Geimpften waren daher praktisch ohne Erfolg geimpft worden.

Tabelle 4

Reaktion und Titeranstieg nach der Impfung 1960
mit dem Zeitabstand zur vorherigen Impfung

Anzahl der Personen	Jahre nach der letzten Impfung	Hautreaktion nach der Impfung 1960		Titeranstieg in Stufen	
		PR	IR	PR	IR
4	28–16	2 ×	2 ×	3,2	1, 1
6	12–10	3 ×	3 ×	4, 3, 4	1, 1, 6 (!)
2	9–8	—	2 ×	—	0, 2
10	3–1	2 ×	8 ×	4, 5	0 (−2), 1, 0 2, 1, 2, 0

Unter denen, die die letzte Impfung mit Immunitätsreaktionen beantworteten, sind wiederum drei Fälle (2, 7 und 8), die eine Besonderheit insofern zeigten, als sie trotz Immunitätsreaktion einen Anstieg der Antikörpertiter erkennen ließen. Die Möglichkeit, daß unspezifische Antikörper das Versuchsergebnis beeinflußten, kann ausgeschlossen werden (18). Es muß in diesen Fällen mit den Anzeichen einer sehr begrenzten lokalen Zellreaktion (Knötchen zeigen eine Virusvermehrung an) das Antigen sich doch so vermehrt haben, daß weiteres lymphatisches Gewebe mitangesprochen wurde und eine booster-Wirkung zustande kam. Bei der Entstehung der Immunitätsreaktion ohne Knötchenbildung, mit mehr oder weniger ausgesprochener Knötchenbildung bis zur Ausbildung der Pustelreaktion mit Beteiligung der regionären Lymphdrüsen und dergleichen, gibt es alle Übergänge; dies bezieht sich auch

auf die verschiedenen Grade der Virusvermehrung und Möglichkeiten der Beeinflussung des Immunitätszustandes. Erst durch eine Virämie, die bei Wiedergeimpften durch Antikörper gehindert sein kann, kommt es zur umfassenden Beteiligung des retikuloendothelialen Systems in weiterem Umfange. Ob es auch zur Ausscheidung des Vakzinevirus in den Tonsillen bei Wiedergeimpften kommt, ist zumindestens fraglich.

Daß der Organismus (Person 7, die die Blutgruppe 0 hat) tatsächlich einen beträchtlichen Kontakt mit dem Impfvirus gehabt hatte, beweist der Anstieg von Anti-A (Blutgruppensubstanz) im Blut um zwei Verdünnungsstufen. Es besteht eine Antigengemeinschaft zwischen Menschenblutgruppe A und Vakzinevirus-Antigen, so daß es zur Anti-A-Bildung gekommen war (19).

Bei den drei beschriebenen Personen hat die Impfung also Anlaß für die Verstärkung der Immunität gegeben, obwohl an der Impfstelle nur Immunitätsreaktionen auftraten. Bei den übrigen Personen mit Immunitätsreaktionen ohne Titeranstiege hat sich an dem Immunitätszustand nichts geändert. Hier konnte sich also die Impfung nicht in dem beabsichtigten Sinne auswirken. Die Impfung war nur ein Belastungsversuch.

Man kann im Einzelfall nicht voraussagen, wann die Immunitäts-Barriere durch das Impfvirus durchbrochen werden wird, so daß es zur Virusvermehrung und zur Reaktion des RES kommt, oder wann die Immunität bis zur Funktionslosigkeit abgesunken ist.

Um einen besseren Einblick in die Reaktionsweise und den Ablauf der Immunisierung zu bekommen, wurden die Beobachtungen über die Auswirkung der Wiederimpfungen am Menschen, durch solche in Versuchen mit Kaninchen fortgesetzt. Insgesamt waren 24 Kaninchen im Versuch, die zu verschiedenen Zeiten und in verschiedenen Abständen mit Vakzine geimpft wurden.

Versuchsgruppe 1 (Tab. 5)

Seren von 7 Kaninchen, die vorher nicht im Versuch gewesen waren, enthielten keine Antihämagglutinine. Diese Tiere wurden mit einer Stammlymphe der Berliner Impfanstalt, 1:10000 verdünnt, geimpft. Auf die rasierte Rückenhaut wurden zwei Quaddeln mit je 0,1 ml des verdünnten Impfstoffes intrakutan gesetzt. Über die serologischen Befunde siehe Tabelle 5. 34 Tage nach Versuchsbeginn wurden die Kaninchen revakziniert, ein Tier schon nach 25 Tagen.

Die Antikörperkontrollen und der Ablauf der Hautreaktionen sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Der Versuch war nach 50 Tagen, in einem Fall nach 41 Tagen beendet (Tab. 5).

Wie aus der Tabelle hervorgeht, führte bei den sieben Kaninchen die erste Impfung zu einer pustulösen Hautreaktion (4 + oder 3 +). Diese wurden in allen Fällen täglich vom 3.–9. Tage abgelesen, um überstürzt verlaufende oder verspätet auftretende Reaktionen nicht zu übersehen. Die Antikörper wurden bei Tier Nr. 1790 am 20. und 24. Tage nach der Impfung untersucht und ergaben Titerwerte bis zu 1:128. Bei den übrigen 6 Tieren wurden die Titer am 27. Tag ermittelt, sie lagen zwischen 1:16 und 1:128. Zwischen dem 20. und 25. Tag war das Maximum der Antikörperbildung zu erwarten. Das Tier Nr. 1790 wurde am 25. Tag, die anderen sechs Kaninchen am 34. Tage revakziniert. Das Kaninchen Nr. 182 lief ohne Revakzination als Kontrolle mit. Alle sieben Tiere hielten die Belastung aus, sie zeigten keine örtlichen

Reaktionen. In den folgenden Tagen sanken die Antikörpertiter in drei Fällen ab, in zwei Fällen stiegen sie um eine bzw. zwei Verdünnungsstufen an. Es ist durchaus möglich (Tier 182), daß zur Zeit der zweiten Impfung die Anstiege der Titer am 35. Tage noch unter dem Einfluß der ersten Impfung standen. Am Ende des Versuches, am 50. Tage, bei 1790 am 41. lagen sie wieder auf der ursprünglichen Höhe oder wichen um eine oder zwei Verdünnungsstufen davon ab. Ein Vergleich zum Kontrolltier 182 ohne Zweitimpfung zeigt einen deutlichen Unterschied im Antikörpertiter, bei diesem Tier war der Titer bis zum 50. Tage auf 1:4 abgesunken, nachdem der maximale Wert am 35. Tage nach Versuchsbeginn festgestellt war (1:64). Ob die Revakzination am 34. Tage trotz Fehlen einer Hautreaktion einen Reiz für die Antikörperbildung bedeutete, ist zweifelhaft.

Tabelle 5

Reaktion nach Vakzinierung
(Kaninchenversuche)

Versuchstage	Tier-Nr.: 178	179	180	181	183	1790	Kontrolle 182	
1	0	0	0	0	0	0	0	Antihämagglutinintiter-Impfung
2	← PR	← PR	← PR	← PR	← PR	← PR	← PR	Hautreaktion
20						1:128		Antihämagglutinintiter
24						1:128		
25						← IR		2. Impfung
26						1:64		Antihämagglutinintiter
27	1:64	1:32	1:16	1:32	1:128		1:16	
30						1:128		
34	← IR	← IR	← IR	← IR	← IR			2. Impfung
35	1:64	1:16	1:64	1:128	1:128		1:64	Antihämagglutinintiter
37	1:32	1:16	1:8	1:32	1:32			
41						1:256		
50	1:128	1:64	1:16	1:16	1:64		1:4	

Zeichenerklärung:
IR = Immunitätsreaktion
PR = Pustelreaktion

Der Antikörpergehalt der Seren von den Kaninchen 178 und 183 war nach weiteren drei Monaten nur geringfügig abgefallen.

Versuchsgruppe 2 (Tab. 6)

Die Tiere 1821, 1819, 1823 und 1822 wurden kurz nacheinander geimpft und revakziniert, dazwischen lag ein Zeitraum von 8 Tagen, bei 1821 von 21 Tagen.

Die hämagglutinationshemmenden Antikörper wurden nach mehr als 200 Tagen (am 214. Tage) nach der Erstimpfung gemessen, sie zeigten Werte von 1:4 bis 1:128. Bei den Kaninchen 1819 und 1822, die relativ hohe Titer hatten, hätte erwartet werden können, daß ihre Immunität im Vergleich mit Nr. 1821 und 1823 belastbar war, doch anläßlich der dritten Impfung (215. Tag) bekamen alle Tiere starke Hautreaktionen und danach stiegen die Antikörpertiter weiter an.

Tabelle 6

Reaktion nach Vakzinierung
(Kaninchenversuche)

Versuchstage	Tier-Nr.: 1821	1819	1823	1822	
1	←	←	←	←	Impfung
8		←	←	←	
22	←				
214	1:8	1:64	1:4	1:128	Antihämagglutinintiter
215	←	←	←	←	Impfung
	PR	PR	PR	PR	Hautreaktion
232	1:16	1:256	1:128	1:256	Antihämagglutinintiter
236	1:16	1:256	1:64	1:512	
237	←	←	←	←	Impfung
	IR	IR	IR	IR	Hautreaktion
238	0	1:128	1:256	1:128	Antihämagglutinintiter
242	0	1:128	1:1024	1:1024	
253	0	1:128	1:256	1:128	

Zeichenerklärung:
IR = Immunitätsreaktion,
PR = Pustelreaktion,
0 = weniger als 1:4.

Nach weiteren 22 Tagen erfolgte eine vierte Impfung (237. Tag) mit darauffolgenden Immunitätsreaktionen auf der Haut. 24 Std. später waren bei dem Tier Nr. 1821 keine Antihämagglutinine nachweisbar, dieser Zustand änderte sich auch nicht nach 5 und 16 Tagen. Ein Vergleich zu den anderen Kaninchen zeigt, daß es schon vorher die geringsten Titer aufwies (Immunoparalyse?). Bei den Kaninchen 1822 und 1823 ließen sich 5 Tage nach der vierten Impfung Werte finden, die um zwei oder drei Verdünnungsstufen angestiegen waren, am 16. Tage aber wieder auf die Werte von vorher absanken.

Versuchsgruppe 3 (Tab. 7)

Bei den Tieren 1928, 1929, 1930, 1935 dazu 26, 1791 als Kontrollen, die auf die beschriebene Art beimpft worden waren, erschienen am 8. bzw. 14. Tage post vakzinationem hämagglutinationshemmende Antikörper im Blut. Bei Tier Nr. 1928 war das nicht der Fall. Am 16. Tage wurden die Tiere (außer 26, 1791) revakziniert, also zu einem Zeitpunkt, an welchem die Anti-

Tabelle 7

Reaktion nach Vakzinierung
(Kaninchenversuche)

Versuchstage	Tier-Nr.: 1928	1929	1930	1935	26	1791	
1	0	0	0	0	0	0	Antihämagglutinintiter
2	←	←	←	←	←	←	1. Impfung
	PR	PR	PR	PR	PR	PR	Hautreaktion
3	0	0	0	0			Antihämagglutinin-
4	0	0	0	0			titer
6	0	0	0	0			
8	0	0	0	0	0	1:16	
13	0	0	0	0			
14	0	1:64	1:8	1:8			
16	←	←	←	←			2. Impfung
	IR	IR	IR	IR			Hautreaktion
22	1:64	1:128	1:64	1:32			Antihämagglutinin-
24					1:32	1:32	titer
28	1:128	1:64	1:64	1:128			
45	1:16	1:16	1:16	1:8			
105					1:32	1:16	
106					←	←	2. Impfung
					PR	PR	Hautreaktion
122					1:128	1:64	Antihämagglutinin-
125	1:64		1:128	1:128			titer
126	←		←	←	1:128	1:64	
							3. Impfung
127	PR		PR	PR	←	←	3. Impfung
					IR	IR	
128					1:32	1:32	Antihämagglutinin-
							titer
132					1:64	1:512	
141	1:64		1:256	1:256	1:64	1:32	
145	1:64		1:512	1:512			
146	←		←	←			4. Impfung
	IR		IR	IR			Hautreaktion
147	1:64		1:128	1:128			Antihämagglutinin-
151	1:1024		1:256	1:256			titer
162	1:64		1:128	1:128			

Zeichenerklärung:
IR = Immunitätsreaktion,
PR = Pustelreaktion,
0 = weniger als 1:4.

körperreaktionen nach der ersten Impfung noch nicht abgeschlossen waren; alle Tiere reagierten mit einer Immunitätsreaktion, auch das Kaninchen 1928 (ohne Titer). Sechs Tage darauf stiegen die Antikörpertiter an, die maximalen Titer lagen zwischen dem 22. und 27. Tag.

Die Vergleichstiere 26 und 1791 waren nicht am 16. Tag revakziniert worden, am 24. Tage nach der Erstimpfung waren deren Antikörpertiter nur wenig geringer als die der Revakzinierten. Nach der Zweitimpfung am 106. Tag

folgten Pustelreaktionen und Anstieg der Titer; auf die dritte Impfung dieser Tiere folgten Immunitätsreaktionen, bei Tier 1791 trat vorübergehend eine wesentliche Titererhöhung auf.

Bevor die Kaninchen nach mehr als 100 Tagen (126) erneut geimpft wurden, waren Antikörper mit Titern von 1:64 bis 1:128 vorhanden. Trotzdem traten nach der zweiten Wiederimpfung zu diesem Zeitpunkt starke positive Hautreaktionen auf. Die Titer stiegen danach bei zwei Tieren an (1:512). Einer vierten Impfung nach 20 weiteren Tagen folgten Immunitätsreaktionen der Haut, bei einem Tier entstand ein Titer von 1:1024, bei zweien wurden die Antikörpertiter vermindert.

Versuchsgruppe 4 (Tab. 8)

Sieben Kaninchen wurden geimpft, vier in 14tägigem Abstand zum zweiten Mal. Jeweils 112 Tage nach der letzten Immunisierung war bei den beiden Untergruppen kein deutlicher Unterschied der Antikörpertiter (1:64 bis 1:1024) feststellbar. Trotz der zum Teil hohen Titer waren die Hautreaktionen nach der dritten bzw. zweiten Impfung am 128. bzw. 113. Tag (jeweils 112/113 Tage nach der letzten Impfung) stark, also Pustelreaktionen. Einer weiteren Belastung nach 23 Tagen (136. bzw. 149. Tag) folgten Immunitätsreaktionen auf der Haut. Die Antikörpertiter stiegen in den einzelnen Fällen an.

Tabelle 8

Reaktionen nach Vakzinierung
(Kaninchenversuche)

Versuchstage	Tier-Nr.: 1936	1932	1933	1931	1789	1937	1938	
1	←	←	←	←	←	←	←	1. Impfung
15	←	←	←	←				2. Impfung
112					1:64	1:64	1:1024	Antihämagglutinintiter
113					← PR	← PR	← PR	2. Impfung Hautreaktion
127	1:256	1:64	1:1024	1:128				
128	← PR	← PR	← PR	← PR				3. Impfung Hautreaktion
134						1:64	1:1024	Antihämagglutinintiter
136					← IR	← IR	← IR	3. Impfung Hautreaktion
138					1:256	1:128	1:1024	Antihämagglutinintiter
147					1:64	1:32		
149	1:256	1:128	1:512	1:64				
151	← IR	← IR	← IR	← IR				4. Impfung Hautreaktion
153	1:1024	1:128	1:1024	1:256				Antihämagglutinintiter
162	1:64	1:32	1:64	1:64				

Zeichenerklärung:
IR = Immunitätsreaktion,
PR = Pustelreaktion.

Diskussion

Impfungen gegen Pocken haben eine besondere Wichtigkeit erlangt, weil die vermehrten Auslandsreisen auf schnellstem Wege einen engen Kontakt zwischen Gebieten, in denen die Pocken noch endemisch sind und solchen, in denen sie als ausgestorben gelten, herstellen und sich daher, Reisende einer erneuten Impfung unterziehen müssen und weil bekannt ist, daß die durch die gesetzlichen Impfungen im Kindesalter verbliebene Immunität nicht lebenslänglich anhält. Ein großer Teil der Bevölkerung verfügt also nur noch über einen abgeschwächten Schutz, der bei einem Kontakt mit dem Variolavirus nicht ausreicht, so daß der Kontakt zu einem Pockenkranken zur Infektion und zu einer Erkrankung, wenn auch in abgeschwächter Form, führen kann. Mit diesen Tatsachen kann man die Einschleppung, die Häufung und die Infektionsketten der Pockenfälle in Heidelberg 1957, in Ansbach 1961 und in Nordrhein-Westfalen 1962 erklären (21).

Die Weltgesundheits-Organisation hat diesen Verhältnissen Rechnung getragen, indem ein internationaler Impfpaß eingeführt wurde. Es ist vorgeschrieben, daß jede Person, die in besonders benannte pockengefährdete Gebiete reist oder aus solchen kommt (20), sich vor Antritt der Reise gegen Pocken schutzimpfen lassen muß, wenn die letzte Impfung mehr als drei Jahre zurückliegt. Es wird aber nicht mehr wie früher verlangt, daß der Impfarzt den Effekt dieser Revakzination kritisch betrachten soll. Eine Nachschau wird aber wohlbegründet bei der gesetzlichen Impfung in Deutschland verlangt.

Zur Beurteilung des Erfolges einer Wiederimpfung, der darin bestehen soll, daß die bereits mit der Erstimpfung geschaffene Immunität gesteigert wird, stehen die Feststellung des Verlaufes der Cutanreaktion und die serologische Untersuchung der Antikörper zur Verfügung.

Die Cutanreaktion kann positiv sein: Nach einer Impfung sind sichtbare Zeichen der Infektion, der Ansiedlung und Vermehrung, d. h. eine Pustelreaktion – entzündliche Reaktionen – vorhanden. Das vermehrte Impfvirus regte also den Körper zur Ausbildung der Immunität an. Als ein Ausdruck dafür steigen die Antikörpertiter mehr oder weniger deutlich an.

Die Impfung kann aber auch reaktionslos verlaufen, oder es kann eine Knötchenreaktion (Immunitätsreaktion) auftreten. Eine negative Reaktion kann auf eine avirulente Lymphe oder unzureichende Impftechnik zurückgeführt werden. Die Immunitätsreaktion in ihren verschiedenen Stärkegraden spricht für eine Hemmung der Vermehrung der Vakzine-Viren. So konnte sich die Impfung nicht immunisierend in einer Steigerung der Immunität auswirken. Ein Impfen mit diesem Ergebnis, d. h. mit einer Immunitätsreaktion stellt also in vielen Fällen nur eine Prüfung auf die noch vorhandene an der Skarifikationsstelle wirksame Immunität dar und kann nicht als Beginn eines erneuten Immunisierungsprozesses gelten. Wie die Experimente zeigen, werden die Antikörpertiter meistens dabei auch nicht verändert.

Von den oben beschriebenen 22 revakzinierten Personen bekamen 7 positive Hautreaktionen im Sinne einer Pustelreaktion (Nr. 4, 9, 14, 16, 18, 19, 20). Bei ihnen stiegen in der folgenden Zeit die hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter deutlich an. Sie waren geimpft im echten Sinne des Wortes mit der nachfolgenden Steigerung der Immunität.

Die vor der Revakzination bestimmten hämagglutinationshemmenden

Antikörper lagen fast einheitlich zwischen 1:4 und 1:8. Lediglich Nr. 14 und Nr. 16 wiesen Titer von 1:32 bzw. 1:16 auf (siehe Tab. 1).

Interessant wird die Betrachtung unter Berücksichtigung der Anzahl der schon durchgemachten Impfungen und dem Zeitpunkt der letzten Vakzination. Impfling Nr. 20 hat vorher insgesamt vier Impfungen erhalten, davon die letzte 1957, also nur drei Jahre vor der Impfung, die zu dem vorliegenden Versuch vorgenommen wurde. Damals hatte er eine Immunitätsreaktion. Der Titer vor der letzten Impfung war 1:8, also unterschied sich dieser nicht von allen anderen. Nach der letzten Impfung bekam der Geimpfte eine positive Hautreaktion mit Anstieg der Hämagglutinine. Ähnlich verhielt es sich bei dem Impfling Nr. 19, der 1958 seine letzte Impfung (I. R.) erhielt, – sein Titer war vorher 1:4 – der nun nach der letzten Impfung eine Pustelreaktion mit Titeranstieg zeigte. Diese beiden Beispiele verdeutlichen, daß offensichtlich die Impfung erst anging, nachdem die Immunität so abgeschwächt war, daß sie durchbrochen werden konnte. Die Impfungen vor 3 bzw. 2 Jahren waren für die erneute Immunisierung ohne sichtbare Bedeutung gewesen, da es damals nicht zu einer ausreichenden Virusvermehrung gekommen war. In diesem Zusammenhang ist festzustellen, daß eine bestimmte Menge an vermehrungsfähigen, infektiösen Virusteilchen notwendig sein wird, um eine Pustelreaktion an der Skarifikationsstelle zur Ausbildung kommen zu lassen. Wieviel Virusteilchen werden durch eine Impfung eingebracht? Darüber konnten keine Angaben gefunden werden. Schätzungsweise mögen es 1000 infektiöse Einheiten sein? (16)

Bei den gegebenen Beispielen kann also angenommen werden, daß in der Zwischenzeit seit 1957 bzw. 1958 die Immunität so abgesunken war, daß sie einer Impfvirus-Belastung nicht widerstand. Da das Nachlassen der Immunität als ein progredienter Vorgang aufzufassen ist, wäre es denkbar, daß sich die Betreffenden bei Kontakt mit Pockenviren infiziert haben könnten und mehr oder weniger stark erkrankt wären, obgleich die Drei-Jahres-Spanne, die der internationale Impfpaß bis zur nächsten Impfung vorsieht, noch nicht überschritten war. Daraus folgert, daß diese Drei-Jahres-Spanne nur für Impfungen gilt, die mit einer deutlichen Impfreaktion als Zeichen einer Virusvermehrung einhergingen!

Bei dem Impfling Nr. 16 wurde vor der Revakzination ein Antihämagglutinationstiter von 1:16 festgestellt. Er liegt um eine bis zwei Verdünnungsstufen höher als die Durchschnittstiter. Trotzdem bekam der Geimpfte nach der Revakzination eine Pustelreaktion mit weiterem Anstieg des Titers. Das beweist, daß hämagglutinationshemmende Antikörper wahrscheinlich die Virusvermehrung nicht hemmen können. Die Ermittlungen von Antikörpern stellen wohl nur eine Möglichkeit zu der Aussage dar, ob im Anschluß an eine Impfung das antikörperbildende System reagierte oder nicht. Zu dessen Stimulation ist es also notwendig, daß eine bestimmte Menge Antigen zum RES gelangt.

Die Titer der Personen, die auf die vorgenommene Revakzination mit einer Immunitätsreaktion reagierten, zeigten vorher, verglichen mit den anderen, durchaus keine wesentlichen Titerunterschiede. Lediglich Nr. 10 fällt auf, der Titer lag unter 1:4. Nr. 14 hatte mit 1:32 den höchsten Titerwert aller 22 Personen (siehe Tab. 1).

An Hand der Antikörperbestimmung vor der Wiederimpfung kann man sich also keine Vorstellung machen, wie die Immunitätslage der einzelnen Per-

sonen beschaffen ist und wie die Geimpften reagieren werden. Aber wenn mehrere solcher Bestimmungen nach der Revakzination durchgeführt werden und die Ergebnisse mit dem vorher ermittelten Titerwert unter Berücksichtigung des Verlaufes der Hautreaktion verglichen werden, dann kann doch ein Bild über den Impferfolg entstehen.

Bei den Impflingen Nr. 1, 3, 12 und 21 (siehe Tab. 2) änderten sich nach der lokalen Immunitätsreaktion die serologisch ermittelten Antikörpertiter nicht. Es hat auch höchstwahrscheinlich kein Kontakt zwischen dem RES und dem Impfvirus stattgefunden. Das würde heißen, daß das in die skarifizierte Haut eingedrungene Antigen an Ort und Stelle neutralisiert, an der Vermehrung gehemmt wurde. Ohne Vermehrung der Viren blieb eine Stimulation der antikörperbildenden Zellen aus. Dieser Ablauf kann also auf die Auswirkung einer noch mindestens am Ort der Impfung vorhandenen Immunität zurückgeführt werden. Damit ist keine Aussage darüber möglich, wielange die Immunität noch anhält, wann sie von einer Virusinvasion durchbrochen werden kann und ob eine abortive Variola z. B. mindestens in Form einer Pharyngitis nach einer Infektion eintreten würde.

Bei den Personen Nr. 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 15, 17, 20 (siehe Tab. 2) stiegen die hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter nach der Impfung um eine oder zwei Stufen an, während die Cutanreaktionen negativ waren. Ein Anstieg um eine Verdünnungsstufe liegt in der Fehlerbreite der Methode, so daß das Ergebnis unklar bleibt. Sind die Titer aber (wie bei Nr. 2, 7, 8 und 20) um zwei Verdünnungsstufen und mehr angestiegen, so kann angenommen werden, daß das Impfvirus Reaktionen im Körper auslöste, ohne aber eine Pustelreaktion hervorzurufen. Zwischen dieser Reaktionsart und der Immunitätsreaktion sind alle Übergänge denkbar. Jede Knötchenreaktion zeigt wahrscheinlich eine Virusvermehrung an, die Reaktion der regionären Lymphknoten ist meist nicht zu beurteilen. So sind also auch Immunitätsreaktionen denkbar, bei denen sich die Viren so ausreichend vermehren, daß der Organismus zur Antikörperbildung angeregt wird.

Bei den zuletzt genannten Geimpften fallen zwei Personen besonders auf (siehe Tab. 2), Nr. 7 und 8. Bei Nr. 7 stiegen die Antikörpertiter um zwei Verdünnungsstufen an, obwohl eine Immunitätsreaktion auftrat. Der Geimpfte gehört der Blutgruppe 0 an, besitzt also Anti A und Anti B. Da eine Antigengemeinschaft zwischen dem Blutgruppen-Antikörper A und dem Pockenvirusantigen bestehen soll (19), wurde der Titer von Anti A gemessen, es ergab sich ein deutlicher Titeranstieg (1:64) nach der Impfung. Damit ist ein weiterer Beweis für ein Reagieren und eine Stimulation der Antikörperbildung nach der Impfung gegeben. Leider kam nur diese eine Person für diese serologische Untersuchung in Frage, denn die anderen Personen besaßen selbst die Blutgruppe A oder AB.

Besonders imponierend ist der Fall Nr. 8. Da die Antikörpertiter von 1:4 vor der Impfung auf 1:1024 nach der Impfung trotz Immunitätsreaktion in kurzer Zeit anstiegen, entstand der Eindruck eines „Booster-Effektes", ohne daß eine Erklärung für diesen Sonderfall gegeben werden kann. Eine Virusvermehrung müßte stattgefunden haben.

Zusammenfassend kann ausgesagt werden, daß eine Impfung mit Pustelreaktion den gewünschten Effekt bringt, daß bei Auftreten einer Immunitätsreaktion in den meisten Fällen kein befriedigendes Ergebnis im Sinne einer Verbesserung der Abwehrlage erzielt wird.

Die Bestimmung der hämagglutinationshemmenden Antikörper hat nur beschränkten Wert, sie läßt keine Rückschlüsse über den Grad der vorhandenen Immunität zu.

Wiederholte Revakzinationen, die mit Immunitätsreaktionen einhergehen, bewirken nur in besonderen Fällen eine Stärkung der Abwehrlage. Der Zeitpunkt, an dem die Immunität so abgesunken ist, daß eine Impfung wieder eine Pustelreaktion zur Folge hat, ist individuell verschieden. Es darf nicht angenommen werden, daß nach einer Wiederholungsimpfung automatisch eine Erneuerung und Verstärkung der Immunität eintritt. Nur eine von einer Pustelreaktion gefolgte Impfung gibt die Sicherheit, daß die Impfung erfolgreich verlief. Personen mit Immunitätsreaktionen könnten bei Kontakt mit dem Wildvirus infiziert werden, selbst erkranken und ihre Umgebung gefährden.

Es wurde der Versuch gemacht, die Erscheinungen nach Revakzination beim Menschen in Kaninchenversuchen in erweiterter Form darzustellen. Gewisse Übereinstimmungen ließen sich auch feststellen. Man kann die Impfungen und Wiederimpfungen bei den Tieren als Modell betrachten.

In der Tabelle 6 sind Kaninchen aufgeführt, die in kurzen Abständen eine Erstimpfung und die Revakzination erhielten. Nach ca. 200 Tagen wurden sie revakziniert. Die Möglichkeiten, einen Impferfolg zu beurteilen, waren grundsätzlich die gleichen wie oben beschrieben. Vor der erneuten Revakzination wurden die hämagglutinationshemmenden Antikörper bestimmt, diese lagen höher als bei den Menschen, besonders hoch bei den Tieren 1819 und 1822. Ungeachtet dessen folgte der Impfung bei allen 4 Tieren eine kutane Pustelreaktion. Die letzte Impfung war also zu lange Zeit, ca. 200 Tage her. Die Antikörpertiter stiegen nach der Revakzination an. Eine weitere Impfung nach 12 Tagen führte bei allen Tieren wegen der durch die vorhergehende Impfung wiedererreichten Immunität nicht zu einer Pustelreaktion. In zwei Fällen stiegen die Titer weiterhin an (Nr. 1823 und 1822), so daß man trotz der Immunitätsreaktion einen „Booster-Effekt" annehmen kann, falls sich nicht die Auswirkung der ersten Impfung noch fortsetzte. Bei den anderen beiden Tieren sanken die Werte ab (Absättigung ?).

Ähnlich verhielten sich die in Tabelle 8 dargestellten Kaninchen. Impfung und Wiederimpfung folgten auch hier sehr schnell, 123 Tage nach der Revakzination wurden die Tiere erneut belastet. Die Kaninchen 1789, 1937, 1938 dienten als Kontrolltiere mit nur einer Impfung zu Beginn, sie wurden 113 Tage nach Versuchsbeginn belastet. Wie die Tabelle verdeutlicht, besteht kein Unterschied im Antikörpertiter zwischen den einmal und den zweimal Geimpften. Im Vergleich zu den eben beschriebenen Kaninchen aus der Tabelle 6 sind infolge des kürzeren Zeitabstandes zwischen der letzten Impfung und Prüfung der Titer höhere Werte festzustellen. Trotzdem folgten der Revakzination Pustelreaktionen. Die innerhalb von 5 Tagen nach der ersten Impfung vorgenommene Revakzination erwies sich als wirkungslos. Die Antikörpertiter ließen auch hier vorher nichts über den Grad der Immunität erkennen. Nach der letzten Impfung zeigte sich bei den einzelnen Tieren ein unterschiedliches Verhalten. Eine nach 23 Tagen erfolgte Belastung zeigte, daß auch diese Kaninchen jetzt immun waren. Offensichtlich ist eine bestimmte Zeitspanne notwendig, ehe die Kaninchen ihre Immunität verlieren. Überzeugend wirkt hierbei der gleichmäßige Ausfall der Hautreaktionen.

Tabelle 7 zeigt Kaninchen, bei denen nach der Erstimpfung der Tag ermittelt wurde, an dem Antikörper im Serum nachweisbar wurden. Es war der 15. Tag post vakzinationem (Tab. 7). Die Tiere wurden am 16. Tag wiedergeimpft, danach kam es zu Immunitätsreaktionen. Die Titer stiegen an, sie waren höher als bei zwei Vergleichskaninchen, 26 und 1791, die nicht revakziniert worden waren. Die zweite Impfung hatte die Antikörperbildung bei den vier erstgenannten Tieren beeinflußt.

Bei einer Revakzination am 105. und 109. Tag nach der jeweils letzten Impfung reagierten alle Kaninchen wieder mit positiven Hautreaktionen. Hier hatte also die zwischenzeitlich vorgenommene Belastung keinen immunisierenden Effekt.

Nach einer weiteren Belastung der Tiere 20 Tage nach der erfolgreichen Impfung traten Immunitätsreaktionen auf. Es zeigte sich also, daß die Feststellung der hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter auch bei den Kaninchen keine Möglichkeit bietet, den Stand der Immunität zu beurteilen oder eine Voraussage zu treffen, wie sie auf eine Impfung reagieren werden. Aus allen Kaninchenversuchen läßt sich ableiten:

Trotz einer Immunitätsreaktion wurde der Antikörpertiter nach Impfungen erhöht, wenn auch meist nur vorübergehend und wahrscheinlich in Form einer „Ausschüttung" und nicht durch eine Neubildung. In einigen Fällen stellte sich wohl auch der erhöhte Titer erst verspätet nach der vorhergehenden ersten Impfung ein.

Die Pustelreaktionen wurden mit wenigen Ausnahmen von einer Erhöhung der Antikörpertiter gefolgt.

Eine Pustelreaktion trat auf, obwohl Antikörpertiter bis zu 1:1024 vorlagen. Entscheidend dabei ist also der Zeitabstand seit der letzten Impfung, dieser betrug 207 bzw. 193 Tage (Tab. 6), 111 bzw. 104 Tage (Tab. 7), 113 bzw. 112 Tage (Tab. 8). Immunitätsreaktionen traten noch nach einem Zeitabstand von 32 bzw. 22 Tagen (Tab. 5), von 22 Tagen (Tab. 6) und von 14, 21 bzw. 22 Tagen (Tab. 7) auf.

Zusammenfassung

22 Personen, deren Impfanamnesen unterschiedlich waren, wurden revakziniert. Eine vorherige Ermittlung der hämagglutinationshemmenden Antikörpertiter ließ ziemlich gleichmäßige Werte erkennen, unabhängig von der Anzahl der bereits erhaltenen Impfungen, so daß keine Möglichkeit bestand, die Reaktionsweise nach dieser Revakzination vorauszusagen oder ein Urteil über die vorhandene Immunität zu fällen. Die Reaktionen waren verschieden. Nur die Personen, die eine Primärreaktion (Pustelreaktion) bekamen, zeigten durch Titeranstieg eine Stimulation der Immunität an. Bei denen, die Immunitätsreaktionen zeigten, stiegen in einigen Fällen die Antikörpertiter an, so daß eine Auseinandersetzung mit dem schwach vermehrten Antigen angenommen werden muß. Diejenigen, die mit einer Immunitätsreaktion reagierten und deren Antikörpertiter nicht anstieg, waren im eigentlichen Sinne nicht vakziniert worden, die Impfung hatte nicht zu einer Steigerung der Immunität geführt. Ob daraus auf eine ausreichende Immunität geschlossen werden kann, ist fraglich.

Die Ergebnisse der Kaninchenversuche zeigten, daß nach einer Zeit von wenig mehr als 100 Tagen im Anschluß an die letzte Impfung mit positiver Hautreaktion alle Tiere auf eine Impfung wieder positiv reagierten, gleichgültig wie hoch die Antikörperwerte lagen. Zwischendurch vorgenommene Impfungen hatten Immunitätsreaktionen zur Folge und erwiesen sich also als wirkungslos für eine Immunisierung, die Antikörperanstiege waren meist unbedeutend und hielten sich nur vorübergehend.

Summary

Importance of Revaccination against Small Pox for the Continuation of Immunity in Man

R. Kluge

22 subjects who had various histories of vaccination were revaccinated. A previous estimation of the hemagglutination-inhibiting antibody titer showed quite similar values, independent of the number of already received vaccinations, so that there was no possibility to predict the type of reaction after this revaccination or to express an opinion on the existing immunity. The reactions varied. Only those subjects who acquired a primary reaction (pustule formation) showed a stimulation of their immunity through a rise of the titer. The antibody titers rose in some of the cases which showed a reaction of immunity, so that an interaction with the weakly augmented antigen must be admitted. Those which manifested a reaction of immunity but whose antibody titers did not rise were not vaccinated in the real sense, and the vaccination had not led to a strengthening of the immunity. It is questionable whether a sufficient immunity can be expected from this.

The results of the experiments on rabbits showed that, after a period of a little more than 100 days following the last vaccination with a positive skin reaction, all animals reacted to a vaccination positively again whatever the level of the antibody values had been. Vaccinations done at random showed reactions of immunity and thus proved to be without effect for an immunization – the rise of the antibodies was mostly unimportant and persisted only temporarily.

Résumé

L'importance de la ré-vaccination anti-variolique pour la persistance de l'immunité chez l'homme

R. Kluge

22 personnes, à anamnèse vaccinale assez divergente, furent révaccinées. Le relevé préalable des titres d'anticorps inhibant l'hémagglutination montra des taux assez similaires – indépendamment du nombre des vaccinations déja subies: Il n'y eut par conséquent aucune possibilité de prédire le mode de réaction à cette révaccination à l'avance ou de s'arroger un jugement sur l'immunité existante.

Les réactions furent assez diverses:

Seules les personnes, présentant une réaction primaire par formation de pustules, montrèrent par augmentation du titre une stimulation de l'immunité.

Chez ceux qui présentèrent une réaction d'immunité, le titre des anticorps augmenta dans quelques cas, – de sorte qu'il fallait supposer une réaction avec l'antigène, faiblement augmenté.

Ceux qui réagissaient par une réaction d'immunité et dont le titre d'anticorps n'augmenta point, n'avaient – dans le sens propre du mot – pas été vaccinés et la vaccination n'avait pas augmenté leur immunité.

Il est assez douteux que l'on puisse en conclure à l'existence d'une immunité suffisante . . .

Les expériences sur le lapin montrèrent qu'après un laps de temps ne dépassant guère 100 jours après la dernière vaccination ayant donné une réaction cutanée positive, tous les animaux réagissaient à nouveau de façon positive à une vaccination, peu importait le taux des anticorps.

Les vaccinations faites entre temps provoquèrent des réactions d'immunité, se montrant donc comme inefficaces pour l'immunisation, – l'augmentation du taux des anticorps étant dans la plupart des cas insignificante et passagère.

Resumen

El significado de la revacunación contra la viruela para la perpetuación de la inmunidad en el hombre

R. Kluge

Se revacunó a 22 personas cuya anamnesis de vacunación era distinta. La determinación anterior del título de los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación mostró

valores bastante uniformes, independientemente del número de las vacunaciones recibidas, de modo que no existió ninguna posibilidad, de predecir el modo de reacción después de esta revacunación o de establecer un juicio a cerca de la inmunidad existente. Las reacciones fueron distintas. Solamente las personas que presentaron una reacción primaria (reacción pustulosa), mostraron un aumento de la inmunidad a través de un aumento de los títulos. En aquellos, en los que se mostró una reacción de inmunidad, los títulos de los anticuerpos ascendieron en algunos casos, de modo que se tiene que aceptar una contraposición con el antígeno debilmente aumentado. Aquellos que reaccionaron con una reacción de inmunidad, y en los que el título de anticuerpos no ascendió, no fueron vacunados en sentido estricto; la vacunación no condujo a un aumento de la inmunidad. Es dudoso si de éllo hay que concluir la existencia de una inmunidad suficiente.

Los resultados de las pruebas en conejos mostraron, que después de un tiempo de menos de 100 días después de la última vacunación todos los animales reaccionaron positivamente con una reacción cutánea a una nueva vacunación, independientemente del nivel a que se hallaban los anticuerpos. Las vacunaciones realizadas entre tanto tuvieron como consecuencia una reacción de inmunidad, y se mostraron inactivas para la inmunización, el ascenso de los anticuerpos fué en general insignificante y se mantuvo solamente de una manera pasajera.

Значение повторной прививки против оспы для продолжения иммунитета у человека

Р. Клуге

Краткое содержание

22 лица с различным анамнезом в отношении прививки были ревакцинированы. Предварительное определение тормозящего гэмагглютинацию титра антител показало у всех лиц, подвергшихся обследованию, приблизительно одинаковые величины вне зависимости от числа предшествовавших прививок, так что не было возможности предсказать, как изменится их реакция после этой ревакцинации. Не представлялось также возможным вынести определенное суждение о имевшемся у них иммунитете. Реакция после ревакцинации была различнэ. Лишь у лиц с первичной реакцией (пустулозной реакцией) имела место стимуляция иммунитета, выразившаяся в повышении титра. У лиц с реакцией иммунитета в некоторых случаях повысился титр антител, так что у них можно было допустить реагирование на несколько увеличившееся содержание антигена при ревакцинации. Те же лица, которые показали реакцию иммунитета и у которых не имело место повышение титра антител, собственно, не подверглись вакцинированию; прививка не вызвала у них повышения их иммунитета. Можно ли отсюда заключить о наличии у них достаточного иммунитета остается сомнительным.

Опыты на кроликах показали, что примерно через сто дней после проведенной прививки с положительной реакцией на коже все животные реагировали на повторную прививку положительно, вне зависимости от того, как высоко находился у них уровень антител. Прививки, выполненные в промежутке времени между вышеназванными давали реакцию иммунитета и показали себя бездейственными в отношении иммунизирования, повышения уровня антител были незначительными и имели место лишь короткое время.

Schrifttum

1. Lentz, O. und Gins, H. A.: „Handbuch d. Pockenbekämpfung u. Impfung“ 424 (1927) (Verlagsbuchhandlung von R. Schoetz, Berlin).
2. – – „Handbuch d. Pockenbekämpfung u. Impfung“ 826 (1927) (Verlagsbuchhandlung von R. Schoetz, Berlin).
3. Salchow, U. A.: Arch. f. Hyg. **139**, 608 (1959).
4. Collier, W. A., Smit, A. M. und v. Heerde, A. F.: Zschr. f. Hyg. **131**, 555 (1950).

5. Szathmary, J. und Baranyai, P.: Zbl. f. Bakt. I Orig. **169**, 307 (1957).
6. Herrlich, A., Mayr, A. und Munz, E.: Zbl. f. Bakt. I Orig. **166**, 73 (1956).
7. Fenner & Fenner, zitiert aus Collier, W. A.: Zbl. f. Bakt. I Orig. **157**, 119 (1951/52).
8. Kempe, zitiert aus Szathmary, J. und Baranyai, P.: Zbl. f. Bakt. I Orig. **169**, 307 (1957).
9. Holik, S. und Szathmary, J.: Annales Immunologiae Hungaricae, Band II (1959) (Medicina Verlag).
10. Collier, W. A.: Zbl. f. Bakt. I Orig. **157**, 119 (1951/52).
11. Hansen: „Die Allergie" 49–50 (1957) (Georg Thieme-Verlag, Stuttgart).
12. Herrlich, A., Mayr, A. und Munz, E.: Zbl. f. Bakt. I Orig. **166**, 73 (1956).
13. Herzberg, K.: Zbl. f. Bakt. I Orig. **160**, 481 (1953/54).
14. Bürger, M.: „Pathologie Physiologie" 679 VEB Georg Thieme-Verlag, Leipzig, 6. Auflage.
15. Siegert, R. und Schulz, W.: Zschr. f. Hyg. **137**, 81 (1953).
16. Pöhn, Ph. und Gins, H. A.: Mündl. Mitteilung (1962), Robert Koch-Institut, Berlin.
17. Henneberg, G. und Köhler, H.: „Praktikum d. Virusdiagnostik" 37–40 (1961) (Fischer-Verlag, Stuttgart).
18. Bingel, K. F. und Kruse, Fr.: „Die Medizinische" Nr. 20, Mai 1959 (Sonderdruck).
19. Pettenkofer, H. J. und Bickerich, R.: Zbl f.. Bakt. I Orig. **179**, 433–436 (1960).
20. Releve Epidemique Habdomadaire **37**, 65–76 (1962), Organ. mondial de la sante, Geneve.
21. Henneberg, G.: Bundesgesundheitsblatt Nr. 4, 55–58 (Februar 1962).
22. Shoichiro Suzuli, Aki Fuwa, Reiko Fujii a. Uzuhiko Kurimoto: Zbl. f. Bakt. I Orig. **162**, 405–407 (1955).

Rüdiger Kluge, Robert Koch-Institut, Berlin N 65, Nordufer 20

Lebenslauf

Am 3. 5. 1937 wurde ich in Nauen geboren, wo mein Vater als Arzt tätig war. In Nauen besuchte ich auch die Schule und absolvierte 1955 das Abitur. 1956 bestand ich das Ergänzungsabitur in Berlin-Spandau und begann im gleichen Jahre das Medizinstudium an der freien Universität Berlin. 1959 bestand ich das Physikum und begann die klinischen Semester ebenfalls in Berlin zu absolvieren. Am 18. 10. 1962 beendigte ich das medizinische Staatsexamen und bin jetzt Medizinalassistent in Berlin.

Sonderdruck aus „Zentralblatt für Bakteriologie I Originale“ Band 187 (1962)